

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭57—116074

⑤ Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 D 491/22  
// A 61 K 31/47  
(C 07 D 491/22  
209/00  
221/00  
311/00 )

識別記号  
ADU

庁内整理番号  
8115—4C

⑬ 公開 昭和57年(1982)7月19日

発明の数 2  
審査請求 未請求

(全 6 頁)

⑭ 新規なカンプトテシン誘導体及びその製造法

東京都目黒区緑が丘3丁目6番1  
3号

⑮ 特 願 昭56—1147

⑯ 発 明 者 木村一雅

⑰ 出 願 昭56(1981)1月9日

東久留米市滝山6丁目3—14—  
306

⑱ 発 明 者 宮坂貞  
横浜市緑区青葉台1丁目27番11  
号

⑰ 出 願 人 株式会社ヤクルト本社

東京都港区東新橋1丁目1番19  
号

⑱ 発 明 者 務台方彦  
東大和市清水4丁目988番地

⑳ 代 理 人 弁理士 南孝夫

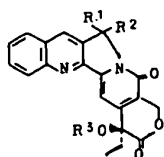
㉑ 発 明 者 沢田誠吾

# 明 細 書

1 発明の名称 新規なカンプトテシン誘導体及  
びその製造法

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式、



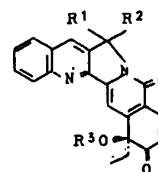
(式中、R<sup>1</sup>は低級アルキル基、アルケニル基又はアラルキル基であり、R<sup>2</sup>は低級アルキル基、アルケニル基、アラルキル基又は水素原子であり、R<sup>3</sup>はアシル基又は水素原子である。)で表わされるカンプトテシン誘導体。

(2) カンプトテシンあるいはカンプトテシン誘導体の5位にカルバニオンを生成させる塩基と一般式RX(式中、Rは低級アルキル基、アルケニル基又はアラルキル基であり、Xはハロゲン原子又はスルホン酸エステル基である。)で表わされる化合物とを用いてカンプトテシ

ンあるいはカンプトテシン誘導体と反応させることを特徴とする一般式(1)で表わされるカンプトテシン誘導体の製造法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は新規なカンプトテシン誘導体およびその製造法に関するものである。さらに詳しく説明すれば本発明は一般式



(1)

(式中、R<sup>1</sup>は低級アルキル基又はアルケニル基又はアラルキル基でありR<sup>2</sup>は低級アルキル基、アリル基、アラルキル基又は水素原子でありR<sup>3</sup>はアシル基又は水素原子である)で表わされる新規なカンプトテシン誘導体およびその製造法に関するものである。

カンプトテシンは落葉喬木喜樹(Camptotheca acuminata, Nymphaeaceae)等から、抽出・単離さ

れたアルカロイドで、強力な核酸合成阻害作用を有し、その作用は迅速かつ可逆性を示すことが特徴で、既存の制癌剤と交叉耐性を示さないという独特な作用機作をもつ抗腫瘍性物質であり、マウス白血病 L1210、ラットウオーカー-256肉腫など実験移植癌に対して、強力な制ガン効果を示すことが認められているが、毒性作用を有するため、医薬品としての有用性が自ら、制限されている現状にある。

そこで、このカンプトテシンを化学的に他の物質に変換することすなわち、カンプトテシン誘導体に変えることにより、制ガン活性を保持しながら、毒性の低下を図るという試みが従来なされて来た。

しかしながら、カンプトテシンそれ自体が各種有機溶剤に難溶であることや、カンプトテシンがその構造中に有するヘテロ環に由来して親電子置換反応に対する抵抗性を有することなどの理由で、誘導体に変換するのにも、種々の障害があり、机上で企画するほどに新規な誘導体

- 3 -

として有用な用途を有する。

以下に本発明を詳細に説明する。本発明により提供される前記一般式(I)で表わされる新規なカンプトテシン誘導体は、本発明の製造法により以下のごとくして製造される。

本発明の製造法はカンプトテシンあるいは20-0-アシルカンプトテシンを出発物質とし、好ましくは非プロトン性の溶媒、例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホルアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、グライム、ジグライム中にて、カンプトテシン（あるいはカンプトテシン誘導体）に対してその5位の活性メチレン化合物をカルバニオンに変換せしめうる様な塩基、例えば NaH, BuLi, LDA, t-BuOK, と前記一般式RXで表わされる化合物とを用いて反応させることにより、カンプトテシン（あるいはカンプトテシン誘導体）の5位に低級アルキル基、アルケニル基又はアラルキル基を導入することを特徴とするものである。

- 5 -

を得ることは容易ではないのが実情である。

本発明者等は先にカンプトテシンの5位に水酸基を導入することに成功し、それにより、種々の新規なカンプトテシン誘導体を製造したが、さらに研究の結果、カンプトテシン（あるいはカンプトテシン誘導体）の5位にカルバニオンを生成せしめうる塩基、例えば NaH, BuLi, LDA, t-BuOK, と一般式RX（式中Rは低級アルキル基又はアルケニル基又はアラルキル基であり、Xはハロゲン原子又はスルホン酸エステル基である。）で表わされる化合物とを用いてカンプトテシンあるいは20-0-アシルカンプトテシンと反応させることによりカンプトテシン化合物の5位に低級アルキル基、アルケニル基又はアラルキル基を導入することに成功した。従つて本発明は前記一般式(I)で表わされる新規なカンプトテシン誘導体とその製造法を提供するものである。

本発明に係る新規なカンプトテシン誘導体は、制ガン作用を活用して、医薬およびその中間体

- 4 -

カンプトテシン及び20-0-アシルカンプトテシンの5位に1個の低級アルキル基、アルケニル基又はアラルキル基を導入するには、その5位の活性メチレンをカルバニオンに変換させる様な前述の塩基をカンプトテシンでは2倍モル量20位を保護したカンプトテシン誘導体では対応モル量を使用し、さらに前述の一般式RXで表わされる化合物をカンプトテシン及びカンプトテシン誘導体に対して対応モル量又は小過剰量使用する事により達成することができる。

カンプトテシン及び20-0-アシルカンプトテシンの5位に2個の同一の低級アルキル、アルケニル基又はアラルキル基を導入するには前述の塩基をカンプトテシンでは3倍モル量以上、20位をアシル基で保護したカンプトテシン誘導体では2倍モル量以上を使用しさらに前述の一般式RXで表わされる化合物をカンプトテシン及び20-0-アシルカンプトテシンに対して2倍モル量以上使用することにより達成することができる。

- 6 -

さらに5位に異なつた2個の低級アルキル基、アルケニル基又はアラルキル基を導入するには、前述の様にして得られた5位に1個の低級アルキル基、アルケニル基又はアラルキル基を有するカンプトテシン誘導体を出発原料として、その5位にカルバニオンを生ぜしめる様な前述の塩基と前述の一般式RXの化合物とを反応させることにより効率よく達成することができる。

本発明に係る5-アルキル-カンプトテシンは、5位におけるアルキル基、アルケニル基又はアラルキル基の配位に関して、ジアステレオマーが存在する。

この2種のジアステレオマーは、この5位置換カンプトテシンを高速液体クロマトグラフィーに付することにより、分離することができる。例えば、5-エチル-カンプトテシン(2相のジアステレオマーの混合物)を、10%アセトン-クロロホルムを溶媒として用いて、カラムSI-60:8mm $\times$ 300mm流速5ml/minの条件下高速液体クロマトグラフィーにかけると、Rt値

- 7 -

カンプトテシンに対して2倍モル量以上の塩基を必要とする。この20位の水酸基を保護する方法は常法によりこれを行なうことができるが、アシル化時にアセチル化したカンプトテシン誘導体はカンプトテシンに比べて溶解度が高く、以後の操作が行ない易く又反応後、必要に応じ20位の脱アセチル化も行ない易いので、好ましくはカンプトテシンの20位の水酸基を保護した誘導体を出発物質とするのが良い。

すなわちカンプトテシンの20位をアセチル化した後非プロトン性の溶媒中で、NaH, BuLi等の塩基、及び前述の一般式RXで表わされる化合物を用いて反応を行なわせ、カンプトテシンの5位に低級アルキル基、アルケニル基又はアラルキル基を導入した後、必要に応じ、常法により20位のアセチル基を除いて本発明の新規なカンプトテシン誘導体を得るのが特に好ましい。以下実施例により本発明をさらに説明するが本発明はこれらの実施例により限定されるものではない。

- 9 -

11.3 min 及びRt値12.9 minの各異性体に分離することができる。

この2種の異性体はNMRスペクトルにおいて5位のメチンプロトン及び5位のエチル基のメチルプロトンがそれぞれ $\delta$ 5.82,  $\delta$ 5.9, ppm 及び $\delta$ 5.75,  $\delta$ 6.1, ppmに観測されるが、他の水素に基づくピークには、ほとんど差異が認められない。

前述の如くして製造した5-エチルカンプトテシンは、高速液体クロマトグラムにおいて面積強度が、ほぼ同一の2本のピークとして観測されることから、2種のジアステレオマーのほぼ1:1の混合物であることがわかる。

本発明の製造方法において、カンプトテシンあるいはカンプトテシン誘導体のいずれも出発物質として用いることができるが、カンプトテシンの5位の活性メチレンの酸性度よりも20位の水酸基の水素の酸性度が高いため20位を保護しないカンプトテシンを使用した場合には20位の水酸基により塩基が消費されるためカ

- 8 -

#### 実施例 1

20-0-アセチルカンプトテシン(130mg 0.33mmole)を無水DMF(5ml)に溶解し、N<sub>2</sub>気流下60% NaH(14.4mg 0.36mmole)を加え氷冷下10分間攪拌する。この反応混合物にCH<sub>3</sub>I(28.0mg 約0.45mmole)を一気に加え、氷浴中30分間更に室温で5時間攪拌を続ける。

この反応混合物を60℃で減圧下に、DMFを留去し残留物を減圧乾燥後シリカゲル(10g)カラムクロマトグラフィーにより精製すると5-メチル-20-0-アセチルカンプトテシン49.5mg(単離収率38.1%)が得られる。出発原料(4.7mg 3.6%)が回収される。

mp: 265~269℃

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ : 2980, 2930, 1755, 1743, 1235, 790, 760,

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ppm: 0.98(15H, t, J=8.0Hz), 1.0(15H, t, J=8.0Hz), 1.90(15H, d, J=6.0Hz), 1.91(15H, d, J=6.0Hz), 2.20(15H, s), 2.30(15H, s), 2.06~2.28(2H, m), 5.30, 5.62(two

- 10 -

1Hs, dxd, J=180Hz), 5.70(1H, q, J=80Hz),  
7.10(1H, s), 7.52~8.10(4H, m), 8.20(1H, s)  
MS m/e : 404(M<sup>+</sup>) C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>=404.1372

## 実施例 2

5-メチル-20-0-アセチルカンプトテシン(30mg)を1mlの水に懸濁し濃塩酸(5ml)を加え溶解させる。室温で36時間攪拌を続けた後、80mlの水に希釈しCHCl<sub>3</sub>(100ml×3)で抽出し、クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥させる。得られた蒸発残留物をエタノールにより再結晶すると5-メチルカンプトテシンが淡黄白色の針晶として得られる(定量的)

mp : 249~255℃ (メタノールより)  
IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  : 3520, 2975, 2930, 1750, 1655, 1595, 1160, 1035, 790, 760,  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) $\delta$  ppm : 1.04(15H, t, J=5.9Hz), 1.06(15H, t, J=5.9Hz), 1.91(15H, d, J=6.8Hz), 1.92(2H, q, J=5.9Hz), 1.93(15H, d, J=6.8Hz), 5.28~5.74(two 1Hs, dxd, J=16.6Hz), 5.75(1H,

- 11 -

2.22(15H, s), 2.24(15H, s), 2.00~2.85(4H, m), 5.31(15H, d, J=180Hz), 5.35(15H, d, J=180Hz), 5.52(1H, d, J=180Hz), 5.77(1H, t, J=3.7Hz), 7.20(1H, s), 7.66~8.19(4H, m), 8.29(1H, s)

MS m/e : 418(M<sup>+</sup>) C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>=418.1528

## 実施例 4

実施例2と同様にして、5-エチル-20-0-アセチルカンプトテシンより5-エチルカンプトテシンが得られる。

mp : (I) 209~211℃ (ジアステレオマー)  
(II) 206℃  
IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  : 3420, 2970, 2930, 1745, 1655, 1605, 1160, 770,  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) $\delta$  ppm :  
(I) 0.59(3H, t, J=7.3Hz), 1.04(3H, t, J=7.3Hz), 1.89(2H, q, J=7.3Hz), 2.23~2.75(2H, m), 3.73(1H, s), 5.27, 5.73(two 1Hs, dxd, J=16.6Hz), 5.82(1H, t, J=3.4Hz), 7.58~8.21(4H, m), 7.64(1H, s), 8.27(1H, s)

- 1.3 -

q, J=6.8Hz) 7.56~8.22(5H, m), 8.28(1H, s)  
MS m/e : 362(M<sup>+</sup>) C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>=362.1266

## 実施例 3

20-0-アセチルカンプトテシン(260mg 0.67mmole)を無水DMF(10ml)に溶解しN<sub>2</sub>気流下60% NaH(288mg 0.72mmole)を加え氷冷下10分間攪拌する。反応混合物にCH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>I(72.0μl 約0.9mmole)を一気に加え、氷浴中で3時間、更に室温で1時間攪拌を続ける。

反応混合物を60℃で減圧下DMFを留去し、残留物を減圧乾燥後シリカゲル(25g)カラムクロマトグラフィーにより精製すると、5-エチル-20-0-アセチルカンプトテシン88.4mg(単離収率38.4%)が得られる。出発原料(46.0mg 1.77%)が回収される。

mp : >300℃(分解)  
IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  : 2970, 2930, 2870, 1750, 1730, 1665, 1620, 1220, 810, 793, 760,  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) $\delta$  ppm : 0.61(15H, t, J=7.5Hz), 0.67(15H, t, J=7.5Hz), 0.97(3H, t, J=7.5Hz),

- 12 -

(II) 0.61(3H, t, J=7.3Hz), 1.04(3H, t, J=7.8Hz), 1.93(2H, q, J=7.8Hz), 2.20~2.87(2H, m), 3.70(1H, s), 5.28, 5.73(two 1Hs, dxd, J=16.6Hz), 5.75(1H, t, J=2.7Hz), 7.56~8.20(4H, m), 7.66(1H, s), 8.27(1H, s)

MS m/e : 376(M<sup>+</sup>) C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>=376.1423

## 実施例 5

20-0-アセチルカンプトテシン(100mg 0.26mmole)を無水DMF(5ml)に溶解しN<sub>2</sub>気流下60% NaH(123mg 0.31mmole)を加え、氷冷下10分間攪拌する。反応混合物にアリルブromide(52.0μl 0.60mmole)を20分間で滴下し氷浴中15時間攪拌を続ける。反応混合物を60℃で減圧下DMFを留去し、残留物を減圧乾燥後シリカゲル(10g)によるカラムクロマトグラフィーにより精製すると、5-アリル-20-0-アセチルカンプトテシン57.1mg(単離収率63.0%)が得られる。出発原料(17.4mg 1.74%)が回収される。

- 14 -

mp : (I) 251~253℃ } (ジアステレオマー)  
(II) 212~214℃ }

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  : (II) 3620, 3070, 2970, 2920,  
2870, 1740, 1665, 1610, 1565, 1505, 1230,  
805, 793, 765, 727,

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm :

(I) 0.97(3H, t, J=7.6Hz), 2.23(3H, s), 2.18  
(2H, q, J=7.6Hz), 2.79~3.08(1H, m), 3.20~  
3.46(1H, m), 4.88~5.70(3H, m), 5.34, 5.67  
(two 1Hs, dxd, J=17.3Hz), 5.75(1H, t, J=  
6.0Hz), 7.15(1H, s), 7.57~8.25(4H, m), 8.29  
(1H, s)

(II) 0.96(3H, t, J=7.6Hz), 2.21(3H, s), 2.22  
(2H, q, J=7.6Hz), 3.23(2H, m), 5.37, 5.67  
(two 1Hs, dxd, J=17.3Hz), 4.90~5.60(3H, m),  
5.76(1H, t, J=5.0Hz), 7.14(1H, s), 7.58~  
8.25(4H, m), 8.30(1H, s)

MS m/e : 430(M<sup>+</sup>) C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>=430.1528

#### 実施例 6

2,0-0-アセチルカンプトテシン (195mg)

-15-

2.9Hz), 6.90~7.35(5H, m), 7.11(1H, s), 7.48  
~8.22(5H, m),

(II) 0.91(3H, t, J=7.6Hz), 2.18(2H, q, J=  
7.6Hz), 2.18(3H, s), 3.38(1H, dxd, Jgem=  
13.2Hz, Jvic=7.8Hz), 3.99(1H, dxd, Jgem=  
13.2Hz, Jvic=3.4Hz), 5.42, 5.70(two 1Hs,  
dxd, J=17.6Hz), 5.94(1H, dxd, Jvic=7.8 and  
3.4Hz), 6.82~7.16(5H, m), 7.14(1H, s), 7.52  
~8.21(5H, m)

MS m/e : 480(M<sup>+</sup>) C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>=480.1685

#### 実施例 7

実施例 2 と同様にして 5-ベンジル-2,0-  
0-アセチルカンプトテシンより 5-ベンジル  
カンプトテシンが得られる。

mp : (I) 273~275℃

(II) 237~239℃ (dec.) } (ジアステレオマー)

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  : 3370, 2940, 1730, 1655, 1603,  
1220, 1170, 1045, 795, 765, 735, 700,

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm :

(I) 1.03(3H, t, J=7.6Hz), 1.89(2H, q, J=7.6

-17-

0.50mmole) を無水 DMF (10ml) に溶解し N<sub>2</sub>  
気流下 60% NaH (240mg, 0.60mmole) を加え  
氷冷下 10 分間攪拌する。反応混合物にベンジ  
ルプロマイド (714mg, 0.60mmole) を約 10 分  
間で滴下し、氷浴中、2 時間攪拌を続ける。反  
応混合物を 60℃ で減圧下 DMF を留去し、残留物  
を減圧乾燥後シリカゲル (10g) カラムクロ  
マトグラフィーにより精製すると、5-ベンジ  
ル-2,0-0-アセチルカンプトテシン 200.7  
mg (単離収率 84.4%) が得られる。出発原料  
(2.1mg, 1%) が回収される。

mp : 152~153℃

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  : 2920, 1745, 1660, 1613, 1230,  
755, 700,

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm :

(I) 0.96(3H, t, J=7.7Hz), 2.21(2H, q, J=  
7.7Hz), 2.20(3H, s), 3.04(1H, dxd, Jgem=  
13.2Hz, Jvic=8.8Hz), 4.17(1H, dxd, Jgem=  
13.2Hz, Jvic=2.9Hz), 5.39, 5.73(two 1Hs,  
dxd, J=17.6Hz), 5.95(1H, dxd, Jvic=8.8 and

-16-

Hz), 3.08(1H, dxd, Jgem=13.2Hz, Jvic=8.8Hz),  
3.72(1H, s), 4.18(1H, dxd, Jgem=13.2Hz,  
Jvic=3.9Hz), 5.30, 5.79(two 1Hs, dxd, J=  
16.4Hz), 5.95(1H, dxd, Jvic=8.8 and 3.9Hz),  
6.96~7.23(5H, m), 7.55(1H, s), 7.61(1H, s),  
7.66~8.24(4H, m)

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm :

(II) 1.00(3H, t, J=7.3Hz), 1.89(2H, q, J=  
7.3Hz), 3.24(1H, dxd, Jgem=13.2Hz, Jvic=  
7.5Hz), 3.74(1H, s), 4.09(1H, dxd, Jgem=  
13.2Hz, Jvic=3.5Hz), 5.33, 5.78(two 1Hs,  
dxd, J=16.6Hz), 5.93(1H, dxd, Jvic=7.5 and  
3.5Hz), 6.80~7.12(5H, m), 7.52(1H, s), 7.60  
~8.23(5H, m)

MS m/e : 438(M<sup>+</sup>) C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>=438.1579

#### 実施例 8

2,0-0-アセチルカンプトテシン (100mg,  
0.256mmole) を無水 DMF (5ml) に溶解し、  
N<sub>2</sub>気流下 60% NaH (12.3mg, 0.308mmole) を  
加え、氷冷下 10 分間攪拌する。反応混合物

-18-

に、ベンジルブロマイド (75.6 μmol 0.635 mmole) を約 10 分間で滴下し氷浴中 1 時間攪拌を続ける。反応混合物を 60℃ で減圧下 DMF を留去し残留物を減圧乾燥後シリカゲル (7g) カラムクロマトグラフィーにより精製すると、5,5-ジベンジル-2,0-0-アセチルカンプトテシン 93.1mg (収率 63.7%) 及び 5-ベンジル-2,0-0-アセチルカンプトテシン 26.8mg (21.8%) が得られる。5,5-ジベンジル-2,0-0-アセチルカンプトテシン

mp : 241~242℃ (分解)

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  : 2975, 1760, 1740, 1660, 1605, 1505, 1245, 1230, 790, 760, 740, 705,

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 0.75 (3H, t, J=7.6Hz), 2.06 (2H, q, J=7.6Hz), 2.08 (3H, s), 3.61, 4.38 (two 1H, dxd, J=13.2Hz), 3.74, 4.55 (two 1H, dxd, J=13.2Hz), 5.45, 5.73 (two 1H, dxd, J=17.6Hz), 6.64~6.98 (11H, m), 7.60~8.01 (4H, m), 8.08 (1H, s)

MS m/e : 570 (M<sup>+</sup>) C<sub>36</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>=570.2154

- 19 -

## 実施例 9

実施例 2 と同様にして、5,5-ジベンジル-2,0-0-アセチルカンプトテシンより 5,5-ジベンジルカンプトテシンが得られる。

mp : 243~245℃

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  : 3420, 2925, 1755, 1660, 1590, 1440, 1235, 1155, 790, 760, 735, 705,

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 0.86 (3H, t, J=7.3Hz), 1.77 (2H, q, J=7.3Hz), 3.53 (1H, s), 3.63, 4.51 (two 1H, dxd, J=13.7Hz), 3.71, 4.47 (two 1H, dxd, J=13.2Hz), 5.31, 5.80 (two 1H, dxd, J=16.6Hz), 6.58~6.97 (10H, m), 7.07 (1H, s), 7.64~8.03 (4H, m), 8.11 (1H, s)

MS m/e : 528 (M<sup>+</sup>) C<sub>34</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>=528.2049

特許出願人 株式会社 ヤクルト本社

代理人 弁理士 南 孝 夫



- 20 -